

## 위염환자에서 글립타이드정® 200 mg (Sulglycotide)의 치료 효과 - 단일맹검, 무작위 배정, 비교약 대조, 다기관 4상 임상시험 -

### Therapeutic Efficacy of Gliptide® (Sulglycotide) on Gastritis - A Single Blind, Randomized, Active Drug Comparative, Multi-center, Phase IV Study-

Jie-Hyun Kim, M.D., Young Hoon Yoon, M.D., Yong Suk Cho, M.D.\*,  
Yong Bum Yoon, M.D.<sup>†</sup>, Ji Kon Ryu, M.D.<sup>†</sup>, Dong Ho Lee, M.D.<sup>‡</sup>,  
Nayoung Kim, M.D.<sup>‡</sup>, Young Soo Park, M.D.<sup>‡</sup>, Gook Rae Lee, M.D.<sup>§</sup>,  
Ji Won Kim, M.D.<sup>§</sup>, Byeong Gwan Kim, M.D.<sup>§</sup> and Yong Chan Lee, M.D.

Department of Internal Medicine, Yonsei University College of Medicine,  
Seoul, National Health Insurance Corporation Ilsan Hospital\*, Goyang, Seoul  
National University College of Medicine<sup>†</sup>, Seoul, Seoul National University  
Bundang Hospital<sup>‡</sup>, Seongnam, Borame Hospital<sup>§</sup>, Seoul, Korea

**Background/Aims:** Sulglycotide is a glycopeptide isolated from pig duodenum constituents. Sulglycotide is known to induce increased excretion of bicarbonate and prostaglandins in gastric juice and recent studies have shown various anti *H. pylori* effect of sulglycotide *in vitro* and *in vivo*. The purpose of this study was to assess the therapeutic efficacy and safety of Gliptide™ (sulglycotide) in comparison with another mucosal protectants, Stillen™ for the treatment of gastritis. **Methods:** One hundred and fifty patients with acute or chronic gastritis with various dyspeptic symptoms were enrolled and underwent a single-blind, randomized, active drug comparative trial vs Stillen. Each group received either Gliptide™ (oral, 200 mg t.i.d. for 4 weeks, n=76) or Stillen™ (oral, 180 mg t.i.d. for 4 weeks, n= 74). Drug effectiveness was evaluated in terms of apparent clinical symptom improvements and follow-up endoscopic scorings for evaluations. **Results:** Gliptide™ or Stillen™ treatment have resulted in endoscopic improvement rates of gastritis by 38.2% vs. 32.4% (ITT) and 47.5% vs. 39.3% (PP) respectively. Both treatments have resulted in the prompt improvements of the dyspeptic symptoms effectively (gliptide group, 63.2% and stillen group, 56.8% respectively, ITT). Endoscopic cure rates in gliptide and stillen groups were comparable to each other (25.0% vs. 20.3% by ITT, 32.2% vs. 26.8% by PP respectively). Endoscopic cure rates and improvement rates as well as symptom improvements indices were not significantly different between Gliptide™ and Stillen™ treated groups. No significant adverse events were encountered during the study period. **Conclusions:** This study clearly shows that the Gliptide™ is an effective and safe drug for the treatment of gastritis accompanied by dyspeptic symptoms in Korea. (The Korean Journal of *Helicobacter* and Upper Gastrointestinal Research 2005;5:233-240)

**Key Words:** Gliptide™, Sulglycotide, Gastritis, Dyspepsia

연세대학교 의과대학 내과학교실,  
국민건강보험공단 일산병원  
소화기내과\*, 서울대학교 의과대학  
내과학교실<sup>†</sup>, 분당서울대학교병원  
내과<sup>‡</sup>, 서울시립보라매병원  
소화기내과<sup>§</sup>

김지현 · 윤영훈 · 조용석\* · 윤용범\*  
류지곤\* · 이동호\* · 김나영\*  
박영수\* · 이국래<sup>§</sup> · 김지원<sup>§</sup>  
김병관<sup>§</sup> · 이용찬

연락처 : 이용찬

서울시 서대문구 신촌동 134번지  
우편번호: 120-752  
연세대학교 의과대학 내과학교실  
Tel: 02-2228-1960  
Fax: 02-393-6884  
E-mail: leeyc@yumc.yonsei.ac.kr

## 서 론

위염은 대부분의 사람이 한 번쯤은 앓는 국민병이라 할 수 있다. 위염은 대부분의 사람에게 친숙한 질병으로 여겨져 이것이 오히려 질병에 대한 경각심을 감소시키는 요인으로 작용할 수 있다. 위염을 하나의 독립된 질환으로 간주해야 하는지에 대해서는 논란이 있을 수 있지만 만성 또는 급만성 위염은 거의 항상 위·십이지장궤양, 위암, 위말트림프종 등의 기질적 위질환의 선행인자 또는 동반인자로 간주되어야 하며 따라서 위염의 정확한 진단과 치료는 여러 기질적 위질환을 예방하는 방안이 될 수 있다. 위염 환자는 대부분 기능성 소화불량증(functional dyspepsia)의 범주에 들며 우리나라의 위염은 높은 *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) 감염율, 짜고 매운 음식을 선호하는 식습관 그리고 사회경제적인 스트레스 등의 환경요인이 복합적으로 작용하여 구미각국에 비해 발병율이 높고 정도가 심한 경우가 많다.

70년 말에 Robert는 산 분비 및 펩신 분비 억제와 독립적인 다양한 작용 기전을 통한 프로스타글란딘의 위 점막 보호 능력에 대한 언급을 하면서 세포 보호의 개념을 도입하였다.<sup>1</sup> 오늘날 이 같은 개념은 위 점막 방어 및 십이지장 점막 방어의 작용 기전으로 확대되었다. 위 점막 및 십이지장 점막에 대하여 보호 작용을 하는 물질에 관한 많은 신물질이 발견되고 연구되어 왔으며 그 중 하나인 *sulglycotide*가 고용량에서 탁월한 세포보호작용을 하는 것이 입증되었다.<sup>2</sup>

*Sulglycotide*는 돼지 십이지장에서 추출한 천연성분에 바탕을 둔 성분이다.<sup>2,3</sup> 이 제제는 생약 성분으로 인체에 흡수가 되지 않는다는 점과 매우 오랜 기간 동안의 치료에 있어서도 좋은 내성을 보인다는 점이다.<sup>4</sup> *Sulglycotide*는 투약한 후에 위점막에서 프로스타글란딘의 분비 증가를 유도하며<sup>5,6</sup> 위액 내에서 중탄산염의 분비 증가가 확인된 바 있다.<sup>7</sup> *Sulglycotide*는 많은 임상연구를 통해 내시경 검사뿐만 아니라 조직학적으로도 염증소견의 많은 개선을 유도하고 세포치유를 완성시킨 다는 것이 증명되었으며 그 밖에도 환자의 개별 증상을 눈에 띄게 개선시킨다는 것이 보고되었다.<sup>8-11</sup>

이번 연구에서 저자 등은 급만성 위염 환자를 대상으로 글립타이드® tab. (*Sulglycotide* 200 mg)의 치료효과를 평가하기 위해 현재 대조군으로 스티렌® cap. (*Eupatilin ext.*)과 비교임상을 실시하고 내시경 개선율, 치료율, 환자의 증상 개선도 및 안정성을 비교평가하고자 하였다.

## 대상 및 방법

### 1. 대상

2004년 6월부터 2005년 4월까지, 위내시경 검사에서 미란, 출혈, 발적, 부종 등의 위점막 병변이 확인된 급성 또는 만성 위염 환자로서, 소화기 증상을 가지고 있어 내과적 치료를 필요로 하는 150명의 환자를 대상으로 하였다. 그리고 소화성 궤양(반흔 제외) 또는 역류성 식도염을 동반하는 경우, 소화기계 악성종양 환자 또는 위절제술을 받은 병력이 있는 자, 혈전환자(뇌혈전, 심근경색, 혈전성 정맥염), 소비성 응고 장애 환자, 시험약(또는 비교약인 스티렌캡셀)에 대한 알레르기 증상(발진, 발열, 가려움 등) 기왕력자, 임신부 및 수유부는 제외되었다. 그 외 중대한 내과적 또는 외과적 장애가 있는 경우, 본 연구 결과에 영향을 줄 수 있는 약물을 복용하고 있는 경우, 약물 복용 또는 해당 검사(내시경 검사)에 대한 순응도가 떨어질 것으로 연구자가 판단하는 경우는 이 임상시험에서 제외되었다.

### 2. 방법

본 임상시험은 연세대학교 세브란스병원, 국민건강보험공단 일산병원, 서울대학교병원, 분당서울대학교병원, 서울특별시립 보라매병원 총 5개 기관에서 단일 맹검으로 실시되었으며, 시험 참여에 동의하고 피험자 선정/제외기준에 적합한 위염 환자를 대상으로, 무작위 배정을 통하여 시험약(글립타이드) 또는 비교약(스티렌)을 4주간(1일 3회 공복시 복용) 투여, 관찰하였다. 임상시험 참여 동안, 시험 이전부터 복용 중이던 다른 약제는 모두 허용하였으나, 위염 치료를 목적으로 하는 치료제는 시험기간 중 복용을 금지하였다.

유효성은 투약 전, 후의 미란 개수 변화(Table 1, 2)에 따라 내시경 완치율, 내시경 유효율로 평가되며 기타 자·타 각 증상에 대한 자각증상 개선율로 평가하였다(Table 3).

안전성은 발생하는 이상반응의 발현율을 기준으로 평가하였다.

**Table 1.** Evaluation of efficacy in endoscopic observation

Score	Number of erosions
1 None	0
2 Mild	1~2
3 Moderate	3~5
4 Severe	6<

### 3. 통계

내시경 소견의 관찰에서 유효성 자료에 대한 분석은 PP (per protocol)군과 ITT (intention to treat)군에 대해서 모두 실시하였고 안전성 자료에 대한 분석의 경우에는 투약 받은 전례(ITT군)에 대하여 실시하되, 활력증후 검사치와 같이 전후 비교가 필요한 자료에 대해서는 PP군에 대하여 분석하였다. 원칙적으로, 유효성에 대한 자료는 PP 분석법을 주 분석법으로, 안전성에 대한 자료는 ITT 분석법으로 분석하였다.

1) 인구학적 기초자료에 대한 분석: 연속형 자료의 경우에는 평균, 표준편차, 최소·최대치 등을 구하고 범주형 자료의 경우는 절대 및 상대빈도를 구했다. 시험군(글립타이드군)과 대조군(스티렌군)간 인구 통계학적 자료와 기저치 자

료를 비교 평가할 때에는, 연속형 변수는 군별, 시험기관별로 *t*-test, ANOVA에 의해 비교하였으며, 범주형 변수는 stratification factor로서 시험기관별로 Mantel-Haenszel Method를 이용하여 비교하였다.

2) 효능변수에 대한 분석: 군별 평가지표에 대하여 95% 신뢰구간을 구하여 제시하고 양군 간 차이가 있는 지 카이제곱 검정을 실시하였다. 한편, 시험군 지표가 비교군 대비 비열등한 지 확인하기 위한 비열등성 검정을 실시하였다. 즉, 모든 평가지표에 대하여 “[글립타이드투약군-스티렌투약군]의 95% 신뢰구간의 하한치”가 -20%보다 크거나 같은지에 대해 확인하였다.

3) 안전성 변수에 대한 분석: 발현된 모든 이상반응은 자세한 설명과 함께 나열하도록 하였다. 양군별로 시험약과의 연관성이 있는 이상반응과 연관성이 없는 이상반응의 빈도를 기록하였다. 이상반응 발현건수와 1회 이상의 이상반응을 경험한 피험자의 비율에 대하여 95% 신뢰구간을 구하고 또한 양군간 비교하였다. 활력징후 결과에 대해서는 양군내 기저치와의 차이에 대하여 paired *t*-test를 실시하였으며, 양군간에 대하여는 two sample *t*-test를 실시하였다.

## 결 과

### 1. 대상환자의 특성

전체 등록 피험자 152명 중 ITT 분석대상자는 150명, PP 분석대상자는 115명이었다. 전체 PP 분석대상자 중, 글립타이드 투여군은 58명이었고, 스티렌 투여군은 57명이었다. 각 투여군 간의 성별, 연령, 질환별, *H. pylori* 감염 유무, 선행약제 유무, 병용약제 유무, 미란 정도와 수 및 자각증상 점수에서 양군 간에 유의한 차이는 없었다(Table 4).

Table 2. Criteria of efficacy in endoscopic observation

Evaluation	Grade change (after→before)
Effectiveness	4→1, 3→1, 2→1, 4→2
Ineffectiveness	4→3, 3→2, 4→4, 3→3, 2→2, worse

Table 3. Evaluation of efficacy in individual symptoms

Score	Criteria
0	No symptom
1	Less than 1 time in a week
2	More than 2 times in a week
3	Daily

Table 4. Baseline characteristics of the patients (ITT)

		Gliptide N (%)	Stillen N (%)	Total N (%)	p-value
Sex	Man	36 (47.4)	30 (40.5)	66 (44.0)	0.3996*
	Woman	40 (52.6)	44 (59.5)	84 (56.0)	
Age	Mean±std	52.2±12.4	53.3±10.4	52.7±11.4	0.5338 <sup>†</sup>
<i>H. pylori</i>	Negative	32 (42.1)	29 (39.2)	61 (40.7)	0.1636*
	Positive	31 (40.7)	23 (31.1)	54 (36.0)	
	Unknown	13 (17.1)	22 (29.7)	35 (23.3)	
Endoscopy	Erosion number	3.5±0.8	3.7±0.6	3.6±0.7	0.703 <sup>†</sup>
	Severity	2.9±0.8	3.0±0.8	2.9±0.8	
Individual symptoms		6.7±3.6	6.3±3.6	6.5±3.6	0.4815 <sup>†</sup>

Mean±SE. \* $\chi^2$ -test; <sup>†</sup> *t*-test

## 2. 유효성 평가

시험약의 효과를 판정하는 유효성 평가변수로서, 위내시경 검사 완치율, 자각증상 개선율, 위내시경 검사 유효율 등 3가지를 이용하였다.

1) 위내시경 완치율: “위내시경 검사 완치율”은 투약 후 측정된 위내시경 검사 결과를 통해 평가된 미란정도 점수가 ‘1점(미란의 개수 없음)’인 경우를 ‘완치’로 판정하기로 했다.

ITT 분석군의 경우 위내시경 검사 완치율을 확인한 결과, 글립타이드군 25.0% (19/76명), 스티렌군 20.3% (15/74명)의 완치율을 보였으며, 양군간 통계적으로 유의한 차이는 없

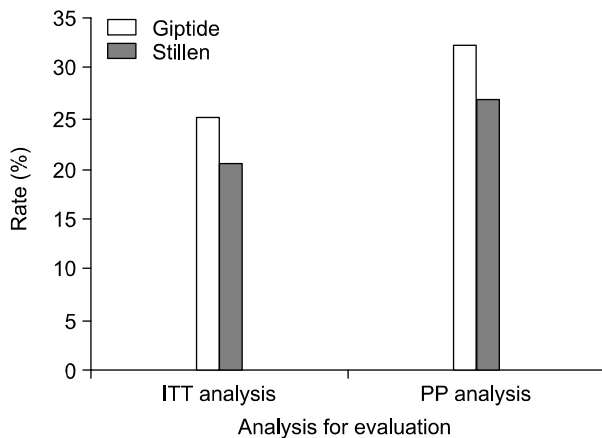


Fig. 1. Estimated complete cure rate of gastritis in ITT and PP analysis among patients treated with Gliptide and Stillen for 4 weeks.

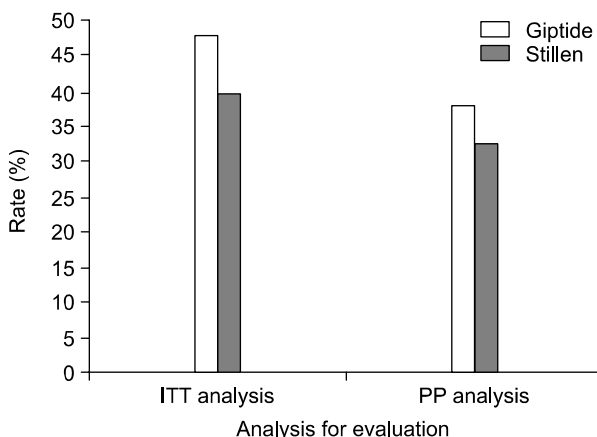


Fig. 2. Estimated improvement rate of gastritis in ITT and PP analysis among patients treated with Gliptide and Stillen for 4 weeks.

었다( $p=0.4528$ ). PP 분석 결과, 글립타이드군 59명, 스티렌군 56명을 대상으로, 위내시경 검사 “완치” 판정기준을 적용하여 평가할 때, 글립타이드군은 32.2%, 스티렌군은 26.8%의 완치율을 보였으며, 글립타이드군과 스티렌군간에 통계적으로 유의한 차이는 없었다( $p=0.5245$ ) (Fig. 1).

2) 위내시경 유효율: “위내시경 검사 유효율”은 투약 전·후 측정된 위내시경 검사 결과를 통해 평가된 미란정도 점수의 변화가 ‘4→1’, ‘3→1’, ‘2→1’, ‘4→2’로 개선된 경우를 ‘유효’로 판정하기로 했다.

ITT 분석에서 글립타이드군의 위내시경 검사 유효율은 38.2%, 스티렌군은 32.4%였으며, 치료군간 통계적으로 유의한 차이를 보이지 않았다( $p=0.4633$ ). PP 분석은 글립타이드군 59명, 스티렌군 56명(ITT 분석의 경우 글립타이드군 76명, 스티렌군 74명)을 대상으로, 위내시경 검사 “유효” 판정기준을 적용하여 평가할 때, 글립타이드군은 47.5%, 스티렌군은 39.3%의 유효율을 보였으며, 양군간에 통계적으로 유의한 차이는 없었다( $p=0.3769$ ) (Fig. 2).

3) 자각 증상의 개선율: “자각증상 개선율”은 피험자가 느낀 자각적 증상에 대하여 평가한 점수 총합으로 다음과 같은 방법으로 계산하였다: 투약 전 자각증상 점수 총합에 비해 투약 후 자각증상 점수 총합의 감소율이 50% 이상인 경우를 ‘개선’으로 판정했다.

ITT 분석군의 경우, 글립타이드군의 자각증상 개선율은 63.2%, 스티렌군은 56.8%였으며, 치료군 간 통계적으로 유의한 차이를 보이지 않았다( $p=0.5074$ ). PP 분석의 경우, 시험군 59명, 대조군 56명(ITT 분석의 경우 시험군 76명, 대조군 74명)을 대상으로, 자각증상 “개선” 판정기준을 적용하여 평가할 때, 글립타이드군은 74.6%, 스티렌군은 73.2%의

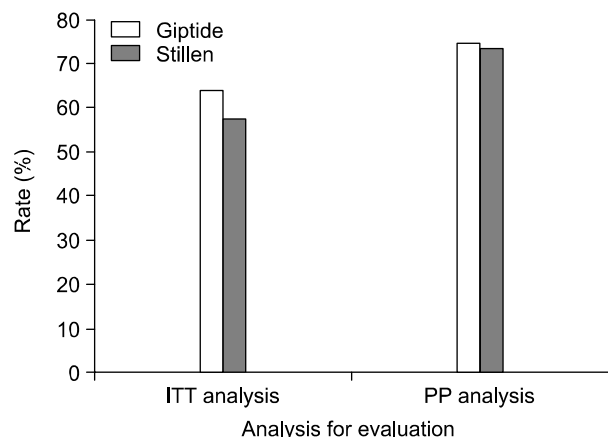


Fig. 3. Estimated improvement rate of individual symptoms in ITT and PP analysis among patients treated with Gliptide and Stillen for 4 weeks.

Table 5. Incidence of adverse events

	Gliptide N (%)	Stillen N (%)	Total N (%)
Gastrointestinal	10 (43.5)	8 (53.3)	18 (47.4)
Tympanism	1 (4.4)	3 (20.0)	4 (10.5)
Nausea	3 (13.0)	1 (6.7)	4 (10.5)
Stomachache	2 (8.7)	2 (13.3)	4 (10.5)
Diarrhea	4 (17.4)	0 (0.0)	4 (10.5)
Brash	0 (0.0)	2 (13.3)	2 (5.3)
CNS & PNS	4 (17.4)	2 (13.3)	6 (15.8)
Headache	1 (4.4)	1 (6.7)	2 (5.3)
Dizziness	1 (4.4)	0 (0.0)	1 (2.6)
Vertigo	1 (4.4)	0 (0.0)	1 (2.6)
Paraesthesia	1 (4.4)	1 (6.7)	2 (5.3)
ANS	3 (13.0)	0 (0.0)	3 (7.9)
Dipsia	1 (4.4)	0 (0.0)	1 (2.6)
Heart beating	1 (4.4)	0 (0.0)	1 (2.6)
Cardiopalmus	1 (4.4)	0 (0.0)	1 (2.6)
Skin	1 (4.4)	2 (13.3)	3 (7.9)
Hives	1 (4.4)	1 (6.7)	2 (5.3)
Itching	0 (0.0)	1 (6.7)	1 (2.6)
Neuropsychic sys.	2 (8.7)	0 (0.0)	2 (5.3)
Light sleep	1 (4.4)	0 (0.0)	1 (2.6)
Sexuality elevation	1 (4.4)	0 (0.0)	1 (2.6)
Systemical	0 (0.0)	2 (13.3)	2 (5.3)
Peripheral edema	0 (0.0)	1 (6.7)	1 (2.6)
Facies edema	0 (0.0)	1 (6.7)	1 (2.6)
Skeletal muscle sys.	1 (4.4)	1 (6.7)	2 (5.3)
Arthropathy	1 (4.4)	1 (6.7)	2 (5.3)
Liver	2 (8.7)	0 (0.0)	2 (5.3)
SGOT elevation	1 (4.4)	0 (0.0)	1 (2.6)
SGPT elevation	1 (4.4)	0 (0.0)	1 (2.6)
Total	23 (100.0)	15 (100.0)	38 (100.0)

개선율을 보였으며, 치료군간 개선율은 통계적으로 유의한 차이가 없었다( $p=0.9455$ ) (Fig. 3).

### 3. 이상반응

ITT 대상자 150명 가운데 23명에서 38건 발생하여 이상 반응 발현증례율은 15.3%, 발현빈도율은 25.3%이었다. 각각 글립타이드군에서는 15명에서 23건, 스티렌군에서는 8명에서 15건이 발생한 것으로 조사되었으며, 치료군간 이상반응의 발현증례율은 통계적으로 유의한 차이가 없었다( $p=0.1293$ ) (Table 5).

### 4. 비열등성 검정

스티렌군 대비 글립타이드군의 비열등성 검정에서, [글

Table 6. Analysis of non-inferiority in ITT analysis

	Number of patients (%)		
	Gliptide	Stillen	Gliptide-Stillen
Complete cure rate (%)	19 (25.0)	15 (20.3)	(1.9)
(95% CI)	(15.3, 34.7)	(11.1, 29.4)	(-0.4, 4.1)
Improvement rate (%)	29 (38.2)	24 (32.4)	(1.1)
(95% CI)	(27.2, 49.1)	(21.8, 43.1)	(-2.0, 4.1)
Improvement rate of individual Sx (%)	48 (63.2)	42 (56.8)	(6.4)
(95% CI)	(52.3, 74.0)	(45.5, 68.0)	(-0.4, 2.6)
Sx, symptoms			

Table 7. Analysis of non-inferiority in PP analysis

	Number of patients (%)		
	Gliptide	Stillen	Gliptide-Stillen
Complete cure rate (%)	19 (32.2)	15 (26.8)	(1.9)
(95% CI)	(20.3, 44.1)	(15.2, 38.4)	(-0.3, 4.1)
Improvement rate (%)	28 (47.5)	22 (39.3)	(1.4)
(95% CI)	(34.7, 60.2)	(26.5, 52.1)	(-1.2, 3.9)
Improvement rate of individual Sx (%)	44 (74.6)	41 (73.2)	(1.4)
(95% CI)	(63.5, 85.7)	(61.6, 84.8)	(-2.2, 0.7)

립타이드 투약군 치료율- 스티렌 투약군 치료율]의 95% 신뢰구간 하한치는 비열등성 경계 -20% ( $d=0.20$ )를 초과하여 시험군의 위내시경 검사 완치율, 위내시경검사 유효율, 자각증상 개선율 모두에서 글립타이드군의 치료효과가 스티렌 군과 비교하였을 때 비열등하였다(Table 6, 7)

## 고 찰

*H. pylori* 감염, 식이습관 및 주변환경의 변화, 소염진통제의 오용 및 남용, 흡연과 음주 등은 위점막에 만성적인 염증을 일으킬 수 있으며, 위상피세포와 lymphoid의 변화를 유발하여 위염, 장상피화생, 소화성궤양 등을 유발할 수 있으며 나아가 말트림프종 또는 위선암의 발병을 초래할 수 있다. 위염은 상부위장관 내시경을 시행하는 의사가 위점막의 미란이나 출혈, 발적 또는 부종을 보았을 때 사용하는 내시경상 기술용어이며, 방사선허적으로 상부위장관조영

술에서 위점막의 불규칙한 변화가 관찰될 때 사용하기도 하지만, 흔히는 속쓰림, 상복부 동통, 오심, 구토, 복부팽만감 등의 증상을 가진 환자의 원인으로 비궤양성 소화불량이 의심되는 경우 이에 대한 용어로 대치하여 임상에서 흔히 사용한다.<sup>12</sup>

위점막 염증의 치료에 있어서 우선은 염증의 원인을 제거하는 것과 산분비를 억제하는 것이 기본이 되어 왔으나, 2000년 이후부터는 점막보호제의 역할이 주목받고 있다. 이중 하나인 *sulglycotide* (글립타이드정<sup>®</sup>)는 돼지의 십이지장 점액에서 추출한 *glycopeptide*를 반복적으로 정제, 황산화하여 반합성한 동물 유래 물질로서, 1973년 최초의 약리작용이 보고 되었으며, 1979년 십이지장궤양에서의 항궤양 효과가 영문 잡지에 최초로 보고되었다.<sup>8,13</sup>

*Sulglycotide*는 인체 위점막 구성물질인 *mucin*과 구조적으로 유사하여 체내에서 자연스럽게 점막 구성물질로 작용함으로써 점막보호작용 및 점막방어인자의 증강작용을 한다.<sup>4</sup> *Sulglycotide*는 라이소좀막 안정화, 위액 내에서 중탄산염의 분비증가와 프로스타글란딘의 분비증가 등을 통한 세포보호 및 궤양치료효과가 확인되었으며,<sup>5-7</sup> 또한 전체 위염의 원인 인자 중 80% 이상을 차지하는 *Helicobacter pylori* (*H. pylori*)에 대한 저해효과도 가지는 것으로 밝혀졌다.<sup>14,15</sup> 이는 세균의 점막 부착 억제와 *H. pylori*에서 분비되는 단백질 분해효소, 지질분해효소, 요소분해효소들에 대한 저해작용으로 가능하다. 또한, 위점막 손상 후 점막 증식에 관여하는 성장인자들이 치유과정에 관계되는데, 대표적 성장촉진인자인 EGF와 PDGF에 대한 위점막 수용체 발현을 증가시키는 것이 동물실험을 통해서 증명되었다.<sup>16</sup>

한편, *H. pylori*의 병원성에 대한 연구 중 대표 병인으로 알려진 세포벽의 *lipopolysaccharide* (LPS)는 여러 기전에 의해서 위점막에 대해 병원성을 나타내는데, *sulglycotide*는 *H. pylori* LPS에 의한 위상피세포의 반응중 세포자멸사와 관계된 NOS-2와 caspase-3의 발현을 감소시키고 LPS에 의한 NF- $\kappa$ B 신호전달체계의 활성화를 조절함으로써 위염에 대한 항 *H. pylori* 효과를 나타내는 것으로 설명한다.<sup>17</sup>

본 임상시험은 글립타이드정의 유효성과 안정성을 검증하기 위하여 현재 시판되고 있는 점막 보호제인 스티렌을 비교약으로 하여 급성 또는 만성 위염환자를 대상으로 단일맹검, 무작위배정으로 4개 병원에서 시행하였다. 위염은 내시경 소견과 환자의 자각증상을 통해 진단이 내려지고 있으므로, 이에 준하여 치료의 유효성을 위내시경 소견과 자각증상의 개선율로 나누어서 판단하였다. 위내시경 소견은 객관적 평가가 가능하도록 미란의 개수를 기준으로 위내시경 검사때의 완치율과 유효율을 정의하였다.

이번 임상시험의 분석 결과, 글립타이드정을 투여한 시

험군이 스티렌캡셀을 투여한 대조군에 비해 완치율과 유효율, 자각증상의 개선에 있어서 통계적으로 유의한 차이가 없었다. 따라서, 시험군이 대조군에 비해 열등한지 비열등한지를 판단하는 비열등성 검정을 실시한 결과 글립타이드정 투여군이 스티렌캡셀 투여군에 비해 비열등함을 증명하였다. 스티렌캡셀은 이미 국내에서 3상 임상시험을 통하여 이전의 위염에 사용되는 다른 약물들에 비해 점막보호 작용이 우수한 것으로 보고된 제제이다.<sup>18</sup> 이번 연구를 통해서 글립타이드 정은 위점막보호제인 스티렌정과 비교하여 내시경 치유율이나 증상개선을 및 부작용 등에 있어서 유효한 약제임을 확인할 수 있었다. 이는 향후 글립타이드정이 효과적인 점막보호제로서의 위염치료제로 사용될 수 있음을 확인한 연구결과다.

위염에 대한 *H. pylori* 제균효과는 명확하지 않다. 증상호전이나, 위염 자체의 치료, 위암의 예방을 위하여 일률적으로 제균을 위한 항생제 병합요법을 시행하는 것이 추천되지는 않는다. 하지만, 이미 위축성 변화나 장상피화생과 같은 병변으로 진행된 경우는 회복되는 확률이 적으나, *H. pylori* 제균치료 후 위점막의 염증세포나 여포가 현저히 감소하고 점막의 변화된 이상 병태가 회복되는 현상을 볼 때 위점막의 염증에 있어 헬리코박터의 제균이 단기적 또는 장기적 변화를 예방하는 차원에서 도움이 될 것이라는 것은 짐작할 수 있다.<sup>19</sup> 따라서, 위염에 대해 일률적 제균치료는 시행하는 것을 추천할 수는 없으나, *H. pylori*에 대해 저해효과를 갖는 위염치료제가 다른 치료제에 비해 도움이 될 가능성이 있다.

글립타이드정 투여 후의 이상반응은 스티렌캡셀 투여군과 마찬가지로 복부 팽창, 오심, 위통증, 설사 등의 경의한 위장관 증상이었으며, 이외에 임상적으로 유의할 만한 이상반응은 없었으며, 양군간에 통계적으로 유의한 차이가 없었다.

따라서, 이번 4상 임상시험을 통하여 국내에서 글립타이드정의 급성 및 만성위염에 대한 치료효과가 스티렌캡셀의 치료효과에 비해 대비 비열등함을 확인하였으며, 정확한 비교가 이루어지지 않았으나, *H. pylori*에 의한 장기적 위점막 손상을 줄이는 것에는 도움이 될 가능성이 있다. 또한, 임상에서 유의할 만한 이상반응이 없는 것으로 글립타이드정의 안전성을 확인 할 수 있었다.

현재 글립타이드정은 급만성 위염, 수술 후 잔존위염, 소화성궤양, 역류성식도염, 비궤양성 소화불량증, 비스테로이드성 소염제, 점막 손상의 예방 및 치료에 치료적응증이 되고 있다. 앞으로, 아직 규명되지 않은 글립타이드정의 궤양 치료효과 및 세포보호기전과 항 *H. pylori* 효과기전에 대한 연구가 진행되리라 기대한다.

## 요 약

**목적:** Sulglycotide는 돼지 십이지장에서 추출한 천연성분으로 라이소좀막 안정화, 위액 내에서 중탄산염의 분비증가와 프로스타글란딘의 분비증가 등을 통한 세포보호 및 궤양치료효과가 확인되었으며, 항헬리코박터 효과도 가지는 것으로 밝혀졌다. 저자 등은 급성 및 만성 위염으로 진단 받은 환자를 대상으로, 최근 국내에서 허가된 글립타이드정® 200 mg (polysulfated glycopeptide)의 치료 효과를 평가하고자 하였다. 위염에 대한 글립타이드의 안정성과 유효성을 평가하기 위해 스티렌 캡셀(동아제약(주))을 비교약으로 하여 시험약 치료 효과의 비열등성을 관찰하였다. **대상 및 방법:** 내시경 검사에서 미란, 출혈, 발적, 부종 등의 위점막 병변이 확인된 급성 또는 만성 위염 환자 150명을 대상으로 하였다. 무작위 배정을 통해 글립타이드정 200 mg 투여군과 스티렌 투여군으로 나누어 4주 동안 1일 3회 공복에 투약하였다. **결과:** 내시경검사에서의 위염 호전의 유효율은 ITT (intention-to-treat) 분석 결과 글립타이드 200 mg 투약군 38.2%, 스티렌캡셀 투약군 32.4%였다. 자각증상의 개선율은 글립타이드 200 mg 투약군의 경우 63.2%, 스티렌 투약군은 56.8%로 양군간에 유의한 차이는 없었다. 내시경검사에서의 완치율은 글립타이드 200 mg 투약군이 25.0%, 스티렌 투약군은 20.3%로 나타났다. PP (per protocol) 분석 시 글립타이드 200 mg 투약군의 위내시경검사 유효율은 47.5%, 스티렌 투약군은 39.3%, 글립타이드 200 mg 투약군의 자각증상 개선율은 74.6%, 스티렌 투약군은 73.2%이었다. 위내시경검사에서의 위염의 완치율은 글립타이드 200 mg 투약군 32.2%, 스티렌 투약군 26.8%로 나타났다. 위내시경 검사에서의 유효율 및 완치율, 자각증상 개선율의 스티렌 투약군에 대한 비열등성 검정에서 글립타이드 200 mg 투약군의 위내시경 유효율, 내시경 완치율, 자각증상 개선율이 스티렌 투약군과 유의한 차이가 없음을 확인하였다. 각 투여군에서 관찰된 이상반응은 모두 경미한 정도였으며, 양군 사이에 유의한 차이는 없었다. **결론:** 급성 및 만성위염에 대한 글립타이드의 치료효과가 스티렌의 치료효과에 비하여 비열등함을 확인하였으며, 임상적으로 유의할 만한 이상반응은 없었다.

**색인 단어:** 글립타이드, 위염, 개선율, 비열등성

## 참 고 문 헌

- Robert A. Cytoprotection by prostaglandins. *Gastroenterology* 1979;77(4 Pt 1):761-767.
- Bertellini G, Butti A, Piantanida B, et al. Studies on glycoproteins of animal origin and on their derivatives. I and II. *Arzneim Forsch* 1971;21:244-247.
- Chasseaud LF, Fry BJ, Saggars VM, Sword IP, Hathway DE. Studies on the possible absorption of a sulphated glycopeptide (GLPS) in relation to its mode of action. *Biochem Pharmacol* 1972;21:3121-3130.
- Prino G, Lietti A, Allergra G. Antipeptic activity of a sulfated glycopeptide. Different behaviour with purified human pepsin or human gastric juice. *Am J Dig Dis* 1972;17:863-867.
- Impicciatore M, Morini G. Effect of H<sub>2</sub>-histamine receptors antagonists combined with gastric mucus stimulants. *Incontro Internazionale di Gastroenterologia ed Endoscopia Digestiva*, Milano, gennaio 1983, Poster.
- Niada R, Malandrino S, Nardi GF, et al. Cytoprotection by sulglycotide: prevention of gastric necrosis in rat. *Pharmacol Res Commun* 1981;13:695-704.
- Guslandi M, Nannini D, Tittobello A. Effect of sulglycotide on gastric bicarbonate secretion in humans. *Drugs Exp Clin Res* 1985;11:683-685.
- Porro GB, Dobrilla G, Verme G, Gallo M, Petrillo M, Valentini M. Comparison of sulglycotide with cimetidine in short-term treatment of duodenal ulcer: double-blind controlled trial. *Br Med J* 1979;2:17.
- Fiocca F, Favi P, Mennini G, et al. Azione degli agenti gastrolesivi e citoprotettivi sulla barriera gastrica di ratto *in vivo*. *Giorn Chir* 1985;6:452.
- Gilmore AM, Mc Carthy CF, Feighery C, Weir DG, et al. The use of gliptide in patients with duodenal ulcers. *Ir Med J* 1977; 70:615-617.
- Marini G, Guidoni G, Schiaroli G, Camarri E, Magni E, Fornara CF. Endoscopic evaluation of sulglycotide on healing duodenal ulcer: a controlled double-blind trial with two dosage levels. *Clin Trials J* 1981;18:105-111.
- Mcquaid K. Dyspepsia. In: Feldman M, Scharschmidt BF, Sleisenger MH, eds. *Sleisenger and Fordtran's Gastrointestinal and Liver Disease*. 6th ed. Philadelphia: WB Saunders, 1998; 105-117.
- Ruffa S, Ghirlanda G, Fedeli G, Greco AV. Therapeutic prospects with a sulfoglycopeptide (sulglycotide) in gastroduodenal ulcer. *Clin Ter* 1974;68:469-476.
- Slomiany BL, Piotrowski J, Slomiany A. Suppression of *Helicobacter pylori* urease activity by sucralfate and sulglycotide. *Biochem Mol Biol Int* 1997;42:155-161.
- Piotrowski J, Slomiany A, Slomiany BL. Suppression of *Helicobacter pylori* protease activity towards growth factors by sulglycotide. *J Physiol Pharmacol* 1997;48:345-351.
- Piotrowski J, Majka J, Sano S, et al. Enhancement in gastric mucosal EGF and PDGF receptor expression with ulcer healing by sulglycotide. *Gen Pharmacol* 1995;26:749-753.
- Slomiany BL, Piotrowski J, Slomiany A. Gastric mucosal

- inflammatory responses to *Helicobacter pylori* lipopolysaccharide: down-regulation of nitric oxide synthase-2 and caspase-3 by sulglycotide. *Biochem Biophys Res Commun* 1999;261: 15-20.
18. Seol SY, Kim MH, Rew JS, Choi MG. A phase III clinical trial of Stillen<sup>TM</sup> for erosive gastritis. *Korean J Gastrointest Endosc* 2004;28:230-236.
19. Wong BC, Lam SK, Wong WM, et al. *Helicobacter pylori* eradication to prevent gastric cancer in a high-risk region of China: a randomized controlled trial. *JAMA* 2004;14;291: 187-194.
-